

TESTOSTERONE 5-alpha-REDUCTASE INHIBITOR, ANDROGEN RECEPTOR BINDING INHIBITOR, ANTIANDROGEN AGENT, HAIR GROWING COSMETIC, AGENT FOR SUPPRESSING PROSTATIC HYPERTROPHY AND HEALTH AUXILIARY FOOD

Publication number: JP2002087976

Publication date: 2002-03-27

Inventor: MIYOSHI SHOZO; KAWASHIMA YOSHIHITO; KISHIDA NAKO

Applicant: MARUZEN PHARMA

Classification:

- International: A23G3/34; A23G4/00; A23L1/30; A61K8/00; A61K8/97; A61K36/18; A61K36/25; A61P15/00; A61P17/14; A61P43/00; A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q7/00; C12N9/99; A23G3/00; A23G3/34; A23G4/00; A23L1/30; A61K8/00; A61K8/96; A61K36/18; A61K36/185; A61P15/00; A61P17/00; A61P43/00; A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q7/00; C12N9/99; A23G3/00; (IPC1-7): A23G3/00; A23G3/30; A61K35/78; A23L1/30; A61K7/06; A61P15/00; A61P17/14; A61P43/00; C12N9/99

- European:

Application number: JP20000280323 20000914

Priority number(s): JP20000280323 20000914

Report a data error here

Abstract of JP2002087976

PROBLEM TO BE SOLVED: To find out a new plant extract having testosterone 5 α -reductase inhibiting action and/or androgen receptor binding inhibiting action and provide a new antiandrogen agent, a hair growing cosmetic, etc., for treatment and prevention suitable for symptoms such as male pattern baldness, hirsutism, seborrhea, etc., based on increase of androgenic hormone stimulation. **SOLUTION:** The testosterone 5 α -reductase inhibitor, the androgen receptor binding inhibitor and the antiandrogen agent having testosterone 5 α -reductase inhibiting action and/or androgen receptor-binding inhibiting action are each obtained by extracting one or two or more kinds of plants selected from a group consisting of *Taxus chinensis*(Pilg.)Rehd., *Canarium pimela* Koenig, *Heteropanax fragrans*(Roxb.)Seem. and *Andrographis paniculata*(Burm.f.)Nees with water or an aqueous solvent such as a hydrophilic organic solvent or mixture solution of the hydrophilic organic solvent with water. The hair growing cosmetic, prostatic hypertrophy suppressing agent and health auxiliary agent are each obtained by using the testosterone 5 α -reductase inhibitor and/or the androgen receptor binding inhibitor.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-87976

(P2002-87976A)

(43) 公開日 平成14年3月27日 (2002.3.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 4 M 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/06		A 6 1 K 7/06	4 C 0 8 8
A 6 1 P 15/00		A 6 1 P 15/00	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-280323 (P2000-280323)

(22) 出願日 平成12年9月14日 (2000.9.14)

(71) 出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14/03番地の10

(72) 発明者 三好 省三

広島県尾道市向東町14/03番地の10 丸善
製薬株式会社内

(72) 発明者 川嶋 善仁

広島県尾道市向東町14/03番地の10 丸善
製薬株式会社内

(74) 代理人 100104307

弁理士 志村 尚司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲン受容体結合阻害剤、抗男性ホルモン剤、養毛化粧料、前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品

(57) 【要約】

【目的】 テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有する新規な植物抽出物を見出し、男性型禿頭、多毛症、脂漏症など、男性ホルモン刺激の増大に基づく前記各症状に適した治療、予防のための新規な抗男性ホルモン剤、養毛化粧料等を提供する。

【構成】 紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物を、水、親水性有機溶媒、親水性有機溶媒と水との混液などの水系溶媒を用いて抽出し、本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲン受容体結合阻害剤並びにテストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有する抗男性ホルモン剤を得る。また、これらのテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害剤を用いて、養毛化粧料、前立腺肥大抑制剤、健康補助食品を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物よりなるテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤。

【請求項2】 紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物よりなるアンドロゲン受容体結合阻害剤。

【請求項3】 紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物であって、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有することを特徴とする抗男性ホルモン剤。

【請求項4】 請求項1記載のテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又は請求項2記載のアンドロゲン受容体結合阻害剤を含有することを特徴とする養毛化粧料。

【請求項5】 請求項1記載のテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又は請求項2記載のアンドロゲン受容体結合阻害剤を含有することを特徴とする前立腺肥大抑制剤。

【請求項6】 請求項1記載のテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又は請求項2記載のアンドロゲン受容体結合阻害剤を含有することを特徴とする健康補助食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲン受容体結合阻害剤、抗男性ホルモン剤、養毛化粧料、前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品に関する。具体的に言うと、テストステロンを活性型5 α -ジヒドロテストステロン（活性型5 α -DHT）に還元するテストステロン5 α -レダクターゼの作用を阻害する新規なテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びテストステロンから生じた5 α -DHTが受容体と結合するのを阻害する新規なアンドロゲン受容体結合阻害剤、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有する植物抽出物よりなる新規な抗男性ホルモン剤並びに前記テストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又は前記アンドロゲン受容体結合阻害剤を利用した養毛化粧料及び前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品に関する。

【0002】

【従来の技術】多くのステロイドホルモンは産生臓器から分泌された分子型で受容体と結合してその作用を発現するが、アンドロゲンと総称された男性ホルモンの場合、例えばテストステロンは標的臓器の細胞内に入ってテストステロン5 α -レダクターゼにより5 α -DHTに還元されてから受容体と結合し、アンドロゲンとしての作用を発現する。

【0003】アンドロゲンは重要なホルモンであるが、それが過度に作用すると、男性型禿頭、多毛症、脂漏症、座瘡、前立腺肥大症、前立腺腫瘍、男児性早熟等、さまざまな好ましくない症状を誘発する。そこで、従来から、これらの各種症状を改善するために過剰のアンドロゲンの作用を抑制する方法、具体的には、テストステロンを活性型5 α -DHTに還元するテストステロン5 α -レダクターゼの作用を阻害することにより活性型5 α -DHTを生じるのを抑制する方法と、テストステロンから生じた5 α -DHTが受容体と結合するのを阻害することによりアンドロゲン活性を発現させない方法とが検討され、その結果シプロテロンアセテート、オキシンドロン、酢酸クロルマジノン等の有効性が確認された。

【0004】しかしながら、これらはステロイドホルモン誘導体であるため、ホルモン様作用等の好ましくない副作用を有するという欠点があった。

【0005】一方、幾つかの生薬や植物体からの植物抽出物について、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用（例えば特開昭60-146682号公報参照）、5 α -DHTとその受容体との結合を阻害する作用（例えば特開昭64-3126号公報参照）等が知られているが、本発明で活性成分抽出原料となった紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮については、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤としての作用及びアンドロゲン受容体結合阻害剤としての作用については知られておらず、抗男性ホルモン剤としての利用は知られていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及びアンドロゲン受容体結合阻害作用を有する新規な植物抽出物を見出し、強力で安全な抗男性ホルモン剤を提供すると共に、前記症状に適した治療、予防のための新規な前立腺肥大抑制剤等を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤は、紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物よりなることを特徴としている。また、アンドロゲン受容体結合阻害剤は、紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物よりなることを特徴としている。

【0008】また、本発明に係る抗男性ホルモン剤は、紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物であって、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有することを特徴としている。

【0009】さらに、本発明に係る養毛化粧料及び前立

腺肥大抑制剤並びに健康補助食品は、それぞれ本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害剤を含有することを特徴としている。

【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明についてさらに詳細に説明すると、本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤は、紅豆杉(コウトウサン)、烏欖(ウラン)、幌傘楓(コウサンフウ)、穿心蓮(センシンレン)からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物からなるものであって、テストステロン5 α -レダクターゼ活性阻害物質を有効成分として含有するものである。

【0011】また、本発明に係るアンドロゲン受容体結合阻害剤は、紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物であって、アンドロゲン受容体結合阻害物質を有効成分として含有するものである。

【0012】さらに、本発明に係る抗男性ホルモン剤は、紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮からなる群から選ばれた1種若しくは2種以上の植物抽出物であって、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及び／又はアンドロゲン受容体結合阻害作用を有するものである。

【0013】本発明においては、上記植物は、通例乾燥した状態で使用され、その使用部位も限定されるものではないが、抽出効率の観点から、次に述べるごとく各植物に属した部位が好ましく用いられる。具体的に言えば、紅豆杉(コウトウサン)は、常緑高木であるイチイ科の植物*Taxus chinensis*(Pilg.)Rehd.であって、主に地上部が好適に使用される。また、烏欖(ウラン)は、常緑高木であるカンラン科の植物*Canarium pimela* Koenigであって、本発明においては葉部が好適に使用される。さらに、幌傘楓(コウサンフウ)は、常緑高木であるウコギ科の植物*Heteropanax fragrans*(Roxb.)Seem.であって、本発明においてはこの葉部が好適に使用される。穿心蓮(センシンレン)は草本であるキツネノマゴ科の植物*Andrographis paniculata*(Burm.f.)Neesであって、主に葉部が好適に用いられる。なお、穿心蓮には白髪予防、改善効果(特開平4-202115号公報参照)及び美白効果(特開平9-30946号公報参照)が知られているが、これら4種の植物がテストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及びアンドロゲン受容体結合阻害作用を有することは知られていない。

【0014】また、これら植物から得られるテストステロン5 α -レダクターゼ阻害物質及びアンドロゲン受容体結合阻害物質の詳細は不明であるが、上記植物から各種の溶媒を用いて得られた植物抽出物に両阻害活性が認められる。本発明に係る植物抽出物は、水、エタノールやイソプロパノールなどの各種脂肪族低級アルコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、グ

リセリン、イソプロピレングリコールなどの親水性有機溶媒、これら各種親水性有機溶媒の混液及びこれらの親水性有機溶媒と水との混液などの各種水系溶媒を用いて得られ、この植物抽出物が、高いテストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用及びアンドロゲン受容体結合阻害作用を示す。しかも、これらの水系溶媒は取扱いが容易で、抽出作業が比較的容易に行なえる。

【0015】これらの抽出対象植物は、一般的には各部位を乾燥した後、中切、細切したり、あるいは粉碎して用いられる。このとき、抽出方法や抽出条件等も特に限定されるものではないが、好適には重量比で用いる植物量の5~15倍量の前記抽出溶媒に浸漬し、常温ないし90℃程度の加熱・加温下で、ゆるやかに撈拌しながら可溶性成分を溶出させる。この後、当該抽出液をろ過又は遠心分離し、固液分離して目的となる抽出物を得る。

【0016】こうして得られた抽出液はそのまま、本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲン受容体結合阻害剤あるいは抗男性ホルモン剤として用いることもできるが、活性が低い場合もあるため、適宜濃縮したエキス状物、あるいは、例えばスプレードライなどの方法を用いてさらに乾固させ、乾燥エキスとして用いることも可能である。また、上記活性を阻害しない範囲で、必要に応じて簡単な精製処理を施してもよい。このエキス状物や乾燥エキスもそのまま用いたり、あるいはデンプンや乳糖などの各種賦形剤を添加して用いることができるのは言うまでもない。

【0017】また、本発明においては、上記のごとく得られた植物抽出物を単独であるいは2種以上を用いてもよく、あるいは、抽出時において、上記植物を2種以上用いて抽出してもよいのはもちろんである。

【0018】こうして得られた本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤は、男性型禿頭、多毛症、脂漏症、座瘡、前立腺肥大症等、テストステロン5 α -レダクターゼの活性過多、テストステロン分泌過多に起因する各種症状に用いることができる。また本発明に係るアンドロゲン受容体結合阻害剤も男性型禿頭、多毛症、脂漏症、座瘡、前立腺肥大症等、5 α -DHTがアンドロゲン受容体と結合することに起因する各種症状に用いられる。すなわち本発明に係る抗男性ホルモン剤は、テストステロン5 α -レダクターゼの作用を阻害すること及び／又は5 α -DHTがアンドロゲン受容体と結合するのを阻害することに意義あるすべての用途に用いられる。

【0019】また、これらの植物抽出物は、一般的な植物抽出物の製剤化による公知の方法により単独で、あるいは適当な助剤を用いて、外皮用剤、内服液剤、内服固形剤、注射剤、座剤等各種製剤化され、任意の皮膚外用剤、化粧品、医薬部外品、医薬品等の構成成分として広く利用することができ、特に養毛化粧品及び前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品の主剤として好適なものであ

る。前立腺肥大抑制剤としては錠剤、カプセル剤、散剤、液剤等が可能である。養毛化粧料としては、例えば、ヘアトニック、ヘアクリーム、ヘアリキッド、ヘアローション、ボマード、ヘアシャンプー、ヘアリンス、クリーム、化粧水、乳液、パック剤、軟膏、浴用剤等、任意の剤形が可能である。健康補助食品としては例えば清涼飲料水、飴・チューインガム等の和洋菓子、乳製品その他の畜産加工品等が可能である。

【0020】製剤中における植物抽出物の配合量は、適宜、使用目的、性別、症状等を考慮して検討すればよいが、植物抽出物の量として約0.005～10重量%である。また、上記各植物は古来より薬用植物として使用されてきており、その安全性は確認されているものであって、これらの植物抽出物を用いた上記医薬品や化粧品等においても、副作用なく使用できるものである。なお、本発明に係る4種の植物抽出物の1種または2種以上を組み合わせて配合してもよいのは言うまでもない。

【0021】さらに、本発明に係る養毛化粧料及び前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品には、これらのテストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用あるいはアンドロゲン受容体結合阻害作用を妨げない限り、養毛化粧料及び前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品の製造に通常用いられる各種主剤及びその他の任意の助剤を使用することができる。

【0022】これらの養毛化粧料及び前立腺肥大抑制剤並びに健康補助食品の主剤として併用可能なものとして具体的に挙げると次のとおりである。収斂剤として、クエン酸又はその塩類、酒石酸又はその塩類、乳酸又はその塩類、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸亜鉛、ジユエキス、エイジツエキス、ハマメリスエキス、ゲンノショウコエキス、茶カテキン類、プロアントシアニジン類、ガイヨウエキス、オドリコソウエキス、オトギリソウエキス、ダイオウエキス、ヤグルマソウエキス、スギナエキス、キズタエキス、キューカンバーエキス、マロニエエキス、サルビアエキス、メリッサエキス、タマリンドハスクエキス等が挙げられる。

【0023】また、殺菌・抗菌剤として、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル、塩化ジステアリルメチルアンモニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化アルキルジアミノエチルグリシン液、塩酸クロルヘキシジン、オルトフェニルフェノール、感光素101号、感光素201号、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ハロカルバン、レゾルシン、バラクロロフェノール、フェノキシエタノール、ピサボロール、ヒノキチオール、メントール、キトサン、キトサン分解物、ジユエキス、クジンエキス、エンメイソウエキス、ビワエキス、ウワウルシエキス、ホップエキス、ユ

ッカエキス、アロエエキス、ケイヒエキス、ガジュツエキス、油溶性甘草エキス（カンゾウ疎水性フラボノイド、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA）等が挙げられる。

【0024】また、紫外線吸収剤として、 β -イソプロピルフラノン誘導体、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、オキシベンゾン、オキシベンゾンスルホン酸、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシベンゾフェノン、シノキサート、ジイソプロピルケイヒ酸メチル、メトキシケイヒ酸オクチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチル安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、酸化チタン、 β -カロチン、 γ -オリザノール、コメヌカエキス、アロエエキス、カバノキエキス、シラカンバエキス、カミツレエキス、コゴメグサエキス、セイヨウサンザシエキス、ヘンナエキス、チョウチグルミエキス、マロニエエキス、イチヨウ葉エキス、カミツレエキス、油溶性カンゾウエキス等が挙げられる。

【0025】さらに保湿剤として、セリン、グリシン、スレオニン、アラニン、コラーゲン、加水分解コラーゲン、ヒドロネクチン、フィブロネクチン、セラチン、エラスチン、ローヤルゼリー、コンドロイチンヘパリン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、スフィンゴ糖脂質、リノール酸又はそのエステル類、エイコサペンタエン酸又はそのエステル類、ペクチン、アルゲコロイド、ビフィズス菌発酵物、乳酸発酵物、酵母抽出物、レイシ菌糸体培養物又はその抽出物、小麦胚芽油、アボガド油、米胚芽油、ホホバ油、ダイズリン脂質、 γ -オリザノール、ピロウドアオイエキス、ヨクイニンエキス、ジオウエキス、タイソウエキス、カイソウエキス、キダチアロエエキス、ゴボウエキス、マロニエエキス、マンネンロウエキス、アルニカエキス、モモ葉エキス、小麦フスマ、コメヌカエキス等が挙げられる。

【0026】また、細胞賦活剤として、胎盤抽出物、リボフラビン又はその誘導体、ピリドキシン又はその誘導体、ニコチン酸又はその誘導体、パントテン酸又はその誘導体、 α -トコフェロール又はその誘導体、アルニカエキス、ニンジンエキス、ナタネニンジンエキス、エゾウコギエキス、ヘチマエキス（サボニン）、シコンエキス、シラカンバエキス、オウバクエキス、ボタンビエキス、シャクヤクエキス、ムクロジエキス、ベニバナエキス、アシタバエキス、ビワ葉エキス、ヒキオコシエキス、ユキノシタエキス、黄杞エキス、サルビアエキス、ニンニクエキス、マンネンロウエキス等が挙げられる。

【0027】消炎・抗アレルギー剤として、アズレン、アラントイン、アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、イブシロンアミノカプロン酸、オキシベンゾン、グリチルリチン酸又はその誘導体、グリチルレ

チン酸又はその誘導体、感光素301号、感光素401号、塩酸ジフェニヒドラミン、トラネキサム酸又はその誘導体、アデノシンリン酸、エストラジオール、エスロン、エチニルエストラジオール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プロゲステロン、コルチコステロン、アルニカエキス、インチンコウエキス、サンシシエキス、ジュウヤクエキス、カンゾウエキス、トウキエキス、ヨモギエキス、ワレモコウエキス、リンドウエキス、サイコエキス、センキュウエキス、ボウフウエキス、セイヨノコギリソウエキス、オウレンエキス、シソエキス、マロニエエキス、オウゴンエキス等が挙げられる。

【0028】抗酸化・活性酸素消去剤として、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、バイカリン、バイカレイン、スーパーオキシサイドディスムターゼ、カタラーゼ、ローズマリーエキス、メリッサエキス、オウゴンエキス、エイジツエキス、ビワ葉エキス、ホップエキス、ハマメリスエキス、シャクヤクエキス、セージエキス、キナエキス、カミツレエキス、ユーカリエキス、シソエキス、イチョウ葉エキス、タイムエキス、カルダモンエキス、キャラウェイエキス、ナツメグエキス、メースエキス、ローレルエキス、クローブエキス、ターメリックエキス、ヤナギタデエキス等が挙げられる。

【0029】さらに、助剤として併用可能なものを次に挙げると、油脂類として、大豆油、アマニ油、キリ油、ゴマ油、ヌカ油、綿実油、ナタネ油、サフラワー油、トウモロコシ油、オリーブ油、椿油、アーモンド油、ヒマシ油、落花生油、カカオ油、モクロウ、ヤシ油、パーム核油、牛脂、ミンク油、卵黄油、ホホバ油、月見草油、馬油等が挙げられる。

【0030】ロウ類として、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、蜜ロウ、サラシ蜜ロウ、鯨ロウ、セラックス、ラノリン類等が挙げられる。

【0031】また、炭化水素類として、流動パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワラン、ポリエチレン末が挙げられる。

【0032】脂肪酸類としては、ステアリン酸、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ヘベニン酸、ラノリン酸、オレイン酸、ウンデシレン酸、イソステアリン酸等が挙げられる。

【0033】さらにアルコール類として、ラウリルアル

コール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラノリンアルコール、水添ラノリンアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、エチレングリコール及びその重合体、ブドウ糖、白糖、コレステロール、フィトステロール、セトステアリルアルコール等が挙げられる。

【0034】また、エステル類として、オレイン酸デシル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ミリスチル、ラウリン酸ヘキシル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ジオレイン酸プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、トリミリスチン酸グリセリン、酢酸ラノリン、乳酸セチル等が挙げられる。

【0035】また、界面活性剤として、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【0036】そして香料には、メントール、カルボン、オイゲノール、アネトール、ハッカ油、スペアミント油、ペパーミント油、ユーカリ油、アニス油その他各種動植物からのオイル状香料が挙げられる。

【0037】また、本発明に係るテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲン受容体結合阻害剤並びに抗男性ホルモン剤は、脱毛の予防や治療の目的で、ドッグフード等、愛玩動物や家畜のための食品にも添加することができる。

【0038】

【実施例】以下、本発明に係る実施例を示し、本発明についてさらに詳細に説明する。

(実施例1) 各植物(紅豆杉、烏桕、幌傘楓、穿心蓮)の乾燥物を細切したものそれぞれ100gを表1に示す抽出溶媒1000mlを加え、還流抽出器で2時間加熱抽出し、熱時濾過した。残渣についてさらに同様の抽出処理を行った。その後、得られた抽出液を合せて減圧下に濃縮し、さらに乾燥して各種植物抽出物を得た。各例による収率を表1に示す。

【0039】

【表1】

試 料 (抽出溶媒)		収 率 (%)
紅豆杉	水	7. 8
	50v/v%エタノール水溶液	11. 5
	エタノール	11. 4
烏欖	水	22. 1
	50v/v%エタノール水溶液	27. 0
	エタノール	10. 2
幌傘楓	水	17. 0
	50v/v%エタノール水溶液	18. 5
	エタノール	5. 2
穿心蓮	水	14. 5
	50v/v%エタノール水溶液	14. 5
	エタノール	5. 1

【0040】〔テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用〕実施例において得られた紅豆杉、烏欖、幌傘楓、穿心蓮の50v/v%エタノール抽出物について、下記の試験方法によりテストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用の試験を行った。

【0041】(試験方法) テストステロン(東京化成(株)製)4. 2mgをプロピレングリコール1mlに溶解し、その20 μ lに、NADPH(オリエンタル酵母(株)製)を濃度1mg/mlとなるように溶解した5mMトリス塩酸緩衝液(pH7. 2)825 μ lを加えて混合する。さらに、各試料のエタノール溶液若しくは50v/v%エタノール溶液及び蒸留水のそれぞれ80 μ lにS-9(ラット肝臓ホモジネート:オリエンタル酵母(株)製)75 μ lをそれぞれ加えて混合し、37℃で30分間インキュベートする。その後、塩化メチレン1mlを加えて反応を停止させ、激しく振とうする。その後、遠心分離し、塩化メチレン層を分取して、反応生成物であるジヒドロキシテストステロン、アンドロスタンジオール等の反応生成物をガスクロマトグラフィーにより定量する。別にコントロールとして、試料溶液の代わりに試料溶媒を同量(80 μ l)用いた場合について同様に処理して、反応生成物を定量する。コントロールにおける反応生成物量(総ピーク面積量)に対する試料添加時における反応生成物量(総ピーク面積量)の比率を算出し、テストステロン5 α -レダクターゼ活性阻害率(%)を求めた。

【0042】こうして、試料添加時における試料濃度を

種々変化させて、各濃度におけるテストステロン5 α -レダクターゼ活性阻害率(%)を求め、その結果から内挿法により、酵素活性を50%阻害する試料濃度IC₅₀を求めた。その結果を、表2に示す。

【0043】

【表2】

試 料	IC ₅₀ (ppm)
紅豆杉の50v/v%エタノール抽出物	2066
烏欖の50v/v%エタノール抽出物	932
幌傘楓の50v/v%エタノール抽出物	2309
穿心蓮の50v/v%エタノール抽出物	1345

【0044】〔アンドロゲン受容体結合阻害作用〕実施例により得られた紅豆杉の50v/v%エタノール抽出物、烏欖、幌傘楓及び穿心蓮の各エタノール抽出物について、下記の試験方法によりアンドロゲン受容体結合阻害作用を試験した。

【0045】(試験方法) アンドロゲン依存症マウス乳癌細胞SC-3細胞を、2%FBS含有MEM培地(以下MEM-2培地と略す)を用いて1. 0 \times 10⁴cells/well/100 μ lの細胞密度にて96穴マイクロプレートに播種、37℃、5%CO₂-95%airの下で培養した。24時間後、試料及び10⁻⁹モル濃度となるようにDHTを添加した0. 5%BSA含有HamF12+MEM培地(以下HMB培地と略す)に培地を交換

して48時間培養した。その後、培地を0.97mMのMTTを含むMEM-2培地に交換し、2時間培養後、培地をイソプロパノールに交換して細胞内に生成したブルーホルマゼンを抽出した。溶出したブルーホルマゼンを含有するイソプロパノールについて、ブルーホルマゼンの吸収極大点がある570nmにおける吸光度 A_{s1} を測定する。なお、付着細胞の影響を補正するため、同時に650nmにおける吸光度も測定し、両吸光度の差をもってブルーホルマゼンの生成量に比例する値とする（下記結合阻害率の計算式における吸光度 A_{s0} 、 A_{b1} 、 A_{b0} はこの補正済み吸光度である。）。次にDHTの代わりに試料のみを添加して上記の培養を行い、補正用の吸光度 A_{s0} を測定する。また、試料を添加しな

いHMB培地で培養を行い、それぞれDHTを添加した場合の吸光度 A_{b1} 及び添加しなかった場合の吸光度 A_{b0} を測定し、次式により、アンドロゲン受容体結合阻害率(%)を求めた。

$$\text{アンドロゲン受容体結合阻害率}(\%) = \{1 - (A_{s1} - A_{s0}) / (A_{b1} - A_{b0})\} \times 100$$

【0046】試料溶液の濃度を段階的に変化させて上記阻害率の測定を行い、各濃度におけるアンドロゲン受容体結合阻害率(%)を求め、その結果から内挿法により、アンドロゲンの結合を50%阻害する試料濃度 IC_{50} を求めた。その結果を表3に示す。

【0047】

【表3】

試 料 (抽出溶媒)		$IC_{50}(ppm)$
紅豆杉	水	34.4
	50v/v%エタノール水溶液	7.3
	エタノール	8.9
烏欖	エタノール	26.9
幌傘楓	エタノール	26.7
穿心蓮	エタノール	10.4

〔脱毛抑制作用〕実施例により得られた烏欖のエタノール抽出物を含有する養毛化粧料について、下記の方法により脱毛抑制作用を試験した。

【0048】(試験方法) 男性型脱毛症及び頭部脂漏性皮膚炎の症状を有する30歳から45歳までの男性10人を5人ずつの使用群と不使用群とに2分し、使用群には実施例による烏欖のエタノール抽出物を0.2w/w% (固形分) 含有する50v/v%エタノール水溶液を3週間、一日2回、朝と夜に通常使用しているヘアトニック

に代えて使用してもらった。不使用群には、通常使用しているヘアトニックに代えて50v/v%エタノール水溶液を、同じ条件で使用してもらった。試験開始日と試験終了日に同一条件で全員に洗髪してもらい、そのときの脱毛本数を計測した。なお、条件を整えるため、これら脱毛本数計測のための洗髪の24時間前にも同一の条件で洗髪した。その試験結果を表4に示す。

【0049】

【表4】

	被 験 者	試験開始日 (本)	試験終了日 (本)	減少率 (%)
使 用 群	A	59	47	20.3
	B	73	56	23.3
	C	88	71	19.3
	D	64	45	29.7
	E	72	63	12.5
平均±S. E.				21.0 ±2.80
不 使 用 群	F	76	79	-3.9
	G	63	62	1.6
	H	54	51	5.6
	I	85	80	5.9
	J	77	68	11.7
平均±S. E.				4.2 ±2.59

S. E. : Standard Error

【0050】なお上記使用試験において、本発明の実施例による烏欖のエタノール抽出物を含む50v/v%エタノール水溶液の使用により、皮膚又は頭皮に対する刺激性や感作性は認められず、その副作用も認められなかった。さらに、表4に示すように脱毛率に明確な低下が見

(製剤例1 錠剤)

実施例1による烏欖水抽出物

0.2 (重量部)

乳糖

95.0

ステアリン酸マグネシウム

0.01

着色料

微 量

香料

適 量

上記成分分量に基づき、錠剤製造の常法により処理して、本発明に係る前立腺肥大抑制剤である錠剤を製造し

られ、良好に脱毛を防ぐことが確認できた。

【0051】〔製剤例〕次に上記で得られた植物抽出物を用いて以下の製剤例を製造したところ、いずれの製剤例においても、良好な製剤を得ることができた。

【0052】

(製剤例2 ヘアトニック)

精製水

70.0 (重量部)

実施例1による幌傘楓エタノール抽出物

0.2

塩酸ピリドキシン

0.1

レゾルシン

0.01

D-パントテニルアルコール

0.1

グリチルリチン酸ジカリウム

0.1

センブリ抽出液リキッドET

0.2

1-メントール

0.05

1,3-ブチレングリコール

4.0

ニンジンエキス

0.5

クジンエキス

0.3

エタノール

25.0

香料

適 量

た。

【0053】

上記成分分量に基づき、ヘアトニック製造の常法により を製造した。
 処理して、本発明に係る養毛化粧料であるヘアトニック 【0054】

(製剤例3 ヘアローション)

実施例1による烏欖50v/v%エタノール抽出物	0.1 (重量部)
1,3-ブチレングリコール	6.0
エタノール	8.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(40E.O.)	1.0
ポリオキシソルビタンモノステアレート(20E.O.)	1.5
ステアリルグリチルレチネート	0.2
エンメイソウエキス	0.5
酢酸トコフェロール	0.05
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
フェノキシエタノール	0.3
香料	0.05
精製水	残 量
全量	100.0

上記成分分量に基づき、ヘアローション製造の常法により ョンを製造した。
 処理して、本発明に係る養毛化粧料であるヘアローシ 【0055】

(製剤例4 育毛剤)

実施例1による紅豆杉50v/v%エタノール抽出物	0.5 (重量部)
ヒノキチオール	0.1
グリチルレチン酸	0.1
セファランチン	0.02
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(20E.O.)	1.5
1,3-ブチレングリコール	3.0
エタノール	60.0
酢酸トコフェロール	0.1
センブリエキス	0.3
精製水	残 量
全量	100.0

上記成分分量に基づき、育毛剤の常法により処理して、 【0056】
 本発明に係る養毛化粧料である育毛剤を製造した。

(製剤例5 シャンプー)

実施例1による穿心蓮50v/v%エタノール抽出物	0.05 (重量部)
実施例1による烏欖水抽出物	0.15
ポリオキシエチレンラウリル硫酸	
トリエタノールアミン塩	14.0
エチレングリコールジステアレート	2.0
ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	4.0
ラウリン酸ジエタノールアミド	5.0
グリセリン	2.0
ケラチン加水分解物	3.0
ムクロジエキス	0.2
黄杞エキス	0.5
オウバクエキス	0.3
ローズマリーエキス	0.5
パラオキシ安息香酸	0.1
香料	0.05
精製水	残 量
全量	100.0

上記成分分量に基づき、シャンプーの常法により処理して、本発明に係る養毛化粧料であるシャンプーを製造した。 【0057】

(製剤例6 ローション)

精製水	70.0 (重量部)
実施例1による紅豆杉50v/v%エタノール抽出物	0.2
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
1,3-ブチレングリコール	4.0
オレイルアルコール	4.0
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(20E.O.)	1.5
ポリオキシエチレンラウリルエーテル(20E.O.)	0.5
エタノール	15.0
防腐剤	適量
香料	適量

上記成分分量に基づき、ローション製造の常法により処理して、本発明に係る抗男性ホルモン剤であるローションを製造した。 【0058】

(製剤例7 クリーム)

ステアリルグリチルレチネート	0.1 (重量部)
実施例1による烏欖エタノール抽出物	0.2
ビーズワックス	10.0
セタノール	5.0
親水ラノリン	8.0
スクワラン	35.5
グリセリルモノステアレート	2.0
γ-オリザノール	0.05
精製水	40.0
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(20E.O.)	2.0
ポリエチレングリコール	0.5
防腐剤	適量
香料	適量

上記成分分量に基づきクリーム製造の常法により処理して、本発明に係る抗男性ホルモン剤であるクリームを製造した。 【0059】

(製剤例8 飴)

ショ糖	70 (重量部)
水飴	30
クエン酸	1
香料	0.1
実施例1による幌傘楓エタノール抽出物	0.01

上記成分分量に基づき飴製造の常法により処理して、本発明に係る健康補助食品である飴を製造した。 【0060】

(製剤例9 チューインガム)

チューインガムベース	70 (重量部)
ショ糖	54
水飴	20
軟化剤	4
香料(ハッカ油)	1
実施例1による紅豆杉50v/v%エタノール抽出物	1

上記成分分量に基づきチューインガム製造の常法により処理して、本発明に係る健康補助食品であるチューインガムを製造した。 料等は、いずれも良好な保存安定性を示した。

【0061】なお、上記本発明の製剤例である養毛化粧

【0062】

【発明の効果】本発明によれば副作用が少なく新規なテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤及びアンドロゲ

ン受容体結合阻害剤を提供することができる。これらの阻害剤により、抗男性ホルモン剤として、男性型禿頭、多毛症、脂漏症、座瘡、前立腺肥大症、前立腺腫瘍、男

児性早熟等、過量のテストステロン又は 5α -DHTがアンドロゲン受容体と結合することによる各症状の改善あるいは予防に大きく貢献できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P 17/14		A 6 1 P 17/14	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 1 2 N 9/99		C 1 2 N 9/99	
// A 2 3 G 3/00	1 0 1	A 2 3 G 3/00	1 0 1
3/30		3/30	

(72)発明者 岸田 直子
 広島県尾道市向東町14703番地の10 丸善
 製薬株式会社内

Fターム(参考) 4B014 GB06 GB07 GB13 GK06
 4B018 LE01 MD61 ME14
 4C083 AA111 AA112 AC012 AC022
 AC072 AC102 AC122 AC392
 AC432 AC442 AC472 AC482
 AC542 AC642 AC712 AC782
 AC852 AD042 AD442 AD512
 AD532 AD552 AD632 AD662
 CC32 CC37 CC38 EE22
 4C088 AB12 AB16 BA08 MA02 MA07
 MA52 MA63 NA14 ZA81 ZA92
 ZC20